

論文内容の要旨

論文提出者氏名 松本 しのぶ

論文題目：

Effects of liraglutide on postprandial insulin and glucagon responses
in Japanese patients with type 2 diabetes.

論文内容の要旨

【諸言】Glucagon-like peptide-1(GLP-1)は消化管から産生されるインクレチンホルモンであり、インスリン分泌を刺激しグルカゴン分泌を抑制するため、効果的に食後高血糖を抑制する。リラグルチドはヒト GLP-1 と 97% の構造的な相同性を持つアナログ製剤であり、2 型糖尿病の治療に用いられる。リラグルチドによるインスリン、グルカゴン分泌への影響を評価した既報は、日本の実臨床と異なる投与方法や、食事形態で評価されているものが多い。また、2 型糖尿病の病態は民族間によっても異なるため、日本人での評価を行うことも重要である。今回我々は日本人 2 型糖尿病患者を対象に、リラグルチドのインスリン・グルカゴン分泌への効果を、日本で承認されている投与量と投与方法で、かつ日常の食事内容に近いテストミールを使って評価を行った。

【方法】2011 年 1 月 1 日から 2011 年 9 月 30 日の間に、血糖コントロール目的に当院に入院した 2 型糖尿病患者 14 名を対象とした。入院前治療は経口血糖降下薬 (OADs) のみが 3 名、インスリンのみが 4 名、OADs とインスリンの併用療法が 7 名であった。リラグルチド (Novo Nordisk Bagsvaerd, Denmark) への切り替えを行う対象者の選択は、低血糖の頻度、体重増加、QOL の改善が得られるかどうかを判断基準に、主治医が行った。インスリン依存状態の患者や $\text{Cr} > 1.5 \text{ mg/dl}$ の患者、ALT、AST が基準値の 2 倍以上ある者は除外した。入院後、全ての患者を強化インスリン療法に切り替え、目標血糖値 ($\text{FBG} < 8.3 \text{ mmol/L}$, $2\text{h-PBG} < 11.1 \text{ mmol/L}$) に達成するよう 2 週間の治療を行った。その後に持続血糖測定器 (CGM) を装着し、48 時間に渡る血糖変動を調べた。CGM 測定終了日の翌朝、患者にはインスリン投与なしでテストミール (JANEF E460F18®, Q.P. Tokyo, Japan) を摂取させた (午前 9 時)。その際、食前、食後のグルコース、C-ペプチド、インスリン、グルカゴン濃度を調べるため、空腹時(0 分)と食後 (15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 分) に採血を行った。テストミール検査の翌日に、インスリンからリラグルチドへの治療変更を行った。1 日 0.3 mg の皮下注射を朝食後に開始し、0.9 mg まで 3 日ごとに 0.3 mg ずつ段階的に増量を行った。リラグルチド単独療法で前述の目標血糖値に達成しない場合は、スルホニル尿素薬 (SU 薬) を追加した。リラグルチド単独療法もしくはリラグルチドと SU 薬の併用療法で目標血糖値に達成した後、再度 CGM による血糖測定と、テストミール摂取下での食前、食後採血を行った。

連続変数の値は平均±標準偏差で、Figure 内のデータは平均±標準誤差で表記した。テストミール負荷の採血結果は対応のある t 検定で、CGM で得られた血糖値は対応のある t 検定と反復測定分散分析で解析を行った。リラグルチド単独療法の患者と併用療法の患者の背景比較は Wilcoxon 検定で解析した。統計学的解析は、JMP ソフトウェア(SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いた。

【結果】合計 14 名の患者背景は年齢 63.5 ± 15.1 歳、糖尿病罹病期間は 15.5 ± 8 年、 HbA1c は $8.7 \pm 1.7\%$ であり、軽度肥満者が多かった。リラグルチドに SU 薬の併用が必要だった患者は 5 名であった。

テストミール検査：リラグルチド使用前に比し、使用後では食後血糖値の有意な低下 ($60\text{-}180$ 分; $P < 0.05$) とインスリン、C ペプチドの分泌増加($0\text{-}180$ 分; $P < 0.05$)が認められた。グルカゴンの血中濃度はリラグルチド使用前後で有意な差が認められなかったが、0 分値からの食後のグルカゴン増加率はリラグルチド投与後において有意に低かった ($15\text{-}60$ 分; $P < 0.05$)。

CGM：48 時間にわたる血糖プロフィールをリラグルチド使用前後と比較したところ、24 時間の平均血糖値には有意差は認められないものの(強化インスリン療法 $8.1 \pm 1.1 \text{ mmol/L}$, リラグルチド $8.1 \pm 1.8 \text{ mmol/L}$; $P = 0.2$)、インスリン治療時の方が深夜の血糖値が有意に低かった。一方で、血糖変動 (SD) はリラグルチド使用後の方が有意に小さかった(強化インスリン療法 2.7 ± 1.4 , リラグルチド 1.9 ± 1.2 ; $P < 0.05$)。さらに、リラグルチド単独療法と併用療法との結果を比較したところ、平均血糖値と SD は単独療法群で有意に低値であった ($P < 0.0001$)。単独療法群と併用療法群との間で、テストミール試験時のインスリン、C ペプチド、グルカゴン分泌量と患者背景に有意な差は認められなかった。

【考察】日本の承認投与量である 0.9 mg の 1 日 1 回のリラグルチドの皮下注射は、日常生活に近い食事内容で評価を行ってもインスリン分泌を増やし、グルカゴン分泌を抑制していた。また、リラグルチド治療、特に単独療法では明らかに血糖変動が抑えられることが判明した。食前、食後の血中グルカゴン濃度の抑制は予想に反し乏しかったが、これは糖尿病の病態が複雑であることや、前治療の違い、また 0.9mg という比較的低用量であったことが乏しかった事が一因となっているかもしれない。血中グルカゴン濃度の変化が乏しかったにも関わらず、リラグルチド使用によって血糖プロフィールは改善していた。これは空腹時からの十分なインスリン分泌によって肝臓からの糖新生が抑制されたこと、また食後はグルカゴンの増加率が有意に抑えられていた事が食後血糖上昇の制御に重要な役割を果たしていると考えられた。

リラグルチド治療は既報と同様に強化インスリン療法よりも血糖変動を抑えた。1 日 1 回の注射であること、夜間低血糖を起こしにくいことは、リラグルチドの優れた点であると思われる。さらにリラグルチド単独療法においては強化インスリン療法よりも有意に血糖変動と 24 時間の平均血糖値を抑えたことは特筆すべき結果である。これらの結果より、リラグルチド単独療法が最もリラグルチドの特性を活かした治療法であると考えられる。既報ではどのような患者でインスリン治療からリラグルチドへの切り替えが可能かを予測する因子の検討が行われており、血中 C ペプチドや C ペプチドインデックス、インスリンインデックス、尿中 C ペプチド、糖尿病罹病歴が潜在的な予測因子として報告されている。しかし、本研究では症例数が少ないこともあり予測因子を見つけることはできなかった。今後、リラグルチドの効果の予測因子となる臨床的なパラメーターを見つけることが必要と考えられる。

本研究により日本人 2 型糖尿病患者においても、日常の食事内容で 0.9 mg のリラグルチド投与を行うとインスリン分泌を促進しグルカゴン分泌を抑制することが示され、これが血糖コントロールの改善につながると考えられた。そしてリラグルチドの効果が最も得られるのは単独療法であることが明らかとなった。